

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

245
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Huguette JARRY (née MALHERBE)

Née le 4 juillet 1914, à Nantes (Loire-Inférieure)

Présentée et soutenue publiquement le 29 JUIN 1943 194

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACANTHOSIS NIGRICANS

Président : GOUGEROT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **JARRY**

Prénom : **Huguette.**

Nom de jeune fille : **MALHERBE**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

JARRY (Huguette) (née **MALHERBE**). — Contribution à l'étude de l'Acanthosis nigricans. — *Paris*. Jouve et C^{ie}, édit., 1943, in-8°, 36 p.

(*Th. Méd. (Et.)*, *Paris*, 1943,
N°.....)

2

JARRY (Huguette) (née **MALHERBE**). — Contribution à l'étude de l'Acanthosis nigricans. — *Paris*. Jouve et C^{ie}, édit., 1943, in-8°, 36 p.

(*Th. Méd. (Et.)*, *Paris*, 1943,
N°.....)

3

JARRY (Huguette) (née **MALHERBE**). — Contribution à l'étude de l'Acanthosis nigricans. — *Paris*. Jouve et C^{ie}, édit., 1943, in-8°, 36 p.

(*Th. Méd. (Et.)*, *Paris*, 1943,
N°.....)

4

JARRY (Huguette) (née **MALHERBE**). — Contribution à l'étude de l'Acanthosis nigricans. — *Paris*. Jouve et C^{ie}, édit., 1943, in-8°, 36 p.

(*Th. Méd. (Et.)*, *Paris*, 1943,
N°.....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Huguette JARRY (née MALHERBE)

Née le 4 juillet 1914, à Nantes (Loire-Inférieure)

Présentée et soutenue publiquement le 194

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACANTHOSIS NIGRICANS

Président : GOUGÉROT, *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
	CATHALA.
	Robert DEBRÉ.
	LÉVY-VALENSI.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
	BROCQ.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
	MOCQUOT.
	LEVEUF.
	LOEPER.
	LEMAITRE.
	SÉNÈQUE.
	M. VILLARET.
	TROISIÈRE.
	MATHIEU.
	DONZELOT.
	Clovis VINCENT.
	N...
	DOGNON.
	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique	
Clinique de cardiologie	
Clinique de neuro-chirurgie	
Assistance médico-sociale	
Professeurs sans chaire	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne.) Pathologie médicale.
 BÈSANÇON (Justin.) Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE..... Anatomie pathologique.
 DELAY..... Pathologie médicale.
 DEGREGZ (H.)... Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE..... Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SICARD..... Pathologie chirurgicale.
 SOULIE..... Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÈGES RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN,.... Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		GATELLIER...	
CHABROL.....		de GAUDART	
CHEVALLIER....		d'ALLAINES	
LAROCHE Guy...		MOULONGUET	
MOREAU		MOURE	
SÉZARY			

MM.	
ÉCALLE.....	} Clinique obstétricale.
VIGNES.....	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BÉRT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME.....	Stomatologie.
N.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique dermatologique
Officier de la Légion d'honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien accepter mes respectueux remerciements.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR YVES BUREAU

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Professeur de Clinique dermatologique

*Qui a bien voulu nous guider dans ce
travail. Témoignage de ma profonde recon-
naissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL PERRIN

Professeur à l'Ecole de Médecine de Nantes
Médecin des Hôpitaux.

En témoignage reconnaissant.

A MON CAMARADE

MONSIEUR KERNEIS

Qui a bien voulu nous aider de ses précieux conseils.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACANTHOSIS NIGRICANS

L'Acanthosis Nigricans connue depuis 1890, bien étudiée en France par DARIER dès 1893 est une dermatose rare. MONCORPS de ZURICH en effet, dans le tome VIII du HANDBUCH de JOBASSON compte de 1890 à juillet 1931 204 observations publiées dans la littérature médicale. Son importante monographie est l'ouvrage fondamental sur ce sujet car il condense et dégage toutes les conclusions des anciens auteurs pour fournir ainsi des bases de départ nouvelles aux recherches.

En France l'article le plus récent et le plus complet est celui paru dans la *Nouvelle Pratique Dermatologique* sous les noms de MM. GOUGEROT et CARTEAUD.

Ces auteurs résumant les notions acquises montrent :

a) Qu'à côté des discussions pathogéniques, domaine des hypothèses sans faits scientifiques absolument probants.

b) Il y a des controverses de pourcentage car beaucoup d'auteurs modernes s'éloignent des 80 % des

cas graves néoplasiques de M. DARIER. Ces auteurs pensent semble-t il qu'il existe un plus fort pourcentage d'Acanthosis Nigricans bénins.

Aussi, en présentant ce nouveau cas d'Acanthosis Nigricans, *sans prendre parti* dans un sujet dont l'étude est encore marquée de tant d'inconnues *nous nous contenterons simplement :*

1^o D'indiquer plus spécialement les résultats de l'investigation biologique du métabolisme soufré.

2^o De résumer ensuite en une bibliographie succincte.

a) d'abord les divers cas et les diverses opinions qui ont été publiés depuis l'ouvrage de MONCORPS, en juillet 1931.

b) Puis les divers travaux qui ont trait depuis quelques années à la recherche biochimique des composés soufrés dans les humeurs.

Nos remerciements s'adressent à Monsieur le Professeur Yves BUREAU dans le service duquel était hospitalisée cette malade et qui nous a guidé de ses précieux conseils.

A son Interne, Monsieur KERNEIS, qui a bien voulu prendre l'observation et faire les recherches bibliographiques.

Enfin, à Monsieur le Professeur LASSAUSSE et à Monsieur FOCRAIN, qui ont mis longuement au point de délicates techniques chimiques sur le dosage du soufre.

OBSERVATION

Le 5 avril 1943 entre dans le Service de Dermatologie de l'Hôtel-Dieu, Mme Joséphine P..., âgée de 58 ans, couturière à Boussay-sur-Sèvre.

On est en présence d'une paysanne, petite, ridée, brune, maigre et sèche. C'est une personne douce et résignée, affligée d'une surdité très ancienne et très prononcée. Une grande mobilité, une grande curiosité de ses yeux cernés de brun essaient de suppléer un peu à cette infirmité.

I. — Quand on l'interroge avec patience on lui extirpe bribes par bribes le récit de sa vie.

a) Son père souffrait de surdité, de gastrite aussi et il est mort à 70 ans, d'une fluxion de poitrine. Sa mère mourut à 78 ans après avoir été paralysée 6 ans ;

b) Elle avait 3 frères et une sœur. L'un de ses frères est mort à la Grande Guerre de 1914. Un autre est mort en 1942, d'une affection neurologique qu'on ne peut préciser. Quant à sa sœur, elle serait albuminurique et hypertendue ;

c) Son mari est aussi mort pour la France en 1914. Elle avait eu 2 enfants de lui pendant ces 6 ans de mariage.

Le premier : une fille née avant terme à 7 mois 1/2 a vécu jusqu'à 25 ans et elle est morte alors de péritonite tuberculeuse en laissant après elle un enfant en bas âge.

Le deuxième fut un garçon né avant terme au 7^e mois. Il vécut 1 jour.

d) Personnellement :

1^o elle a souffert dans son enfance d'une entérite tenace et a fait aussi à cette époque une adénite dont elle garde, dit-elle, un petit ganglion cervical droit hypertrophié ;

2^o elle a été opérée, il y a 19 ans, d'appendicite ;

3^o elle a été ménoposée à 48-50 ans ;

4^o Depuis 4 ans elle aurait eu de l'hypertension artérielle avec une mx à 22 ;

5^o Depuis 6 mois enfin après la marche ou quand le temps est froid elle aurait des douleurs dans l'hypocondre droit et elle serait souvent essoufflée.

2^o Actuellement l'interrogatoire et l'examen s'accordent pour décèler chez cette malade deux syndromes :

Un syndrome dermatologique le plus évident ;

Un syndrome abdominal plus sournois.

A. — Le syndrome dermatologique saute aux yeux.

1^o Il a débuté il y a 4 mois. La malade a vu apparaître sur son cou et sous ses aisselles une dermatose hyperpigmentée, en plaque de la taille d'une pièce de 5 francs. La malade crut d'abord à un manque d'hygiène et frotta pour faire disparaître la crasse. Pendant un mois les trois plaques hyperchromiques et peu prurigineuses semblèrent stationnaires.

Puis la malade eut « des démangeaisons », devint insomniaque et ne « pouvait pas endurer les flanelles ». Cette augmentation de symptômes fonctionnels s'accompagne bientôt d'extension des lésions cutanées qui rendent la malade légèrement agoraphobique. La vulve, les faces

latérales du cou, l'abdomen, les lombes, les espaces scapulo-vertébraux, les paupières puis les plis du coude et les creux poplités sont envahis. L'aspect de la peau, sa couleur changent progressivement. La peau blanche primitivement devient si jaune que la malade croit justement avoir « une jaunisse ». Mais bientôt l'hyperpigmentation mélanique survient. Il faut noter d'ailleurs que l'extension à l'abdomen s'accompagnait, au dire de la malade, de sensations de picotements, de piqûres d'aiguilles. Il y a trois semaines environ ces sensations se renouvelèrent 4 à 5 fois pendant les nuits.

Les verrues molles næviques que la malade portait déjà sur sa paroi abdominale prirent, à l'apparition de la mélanodermie, un développement inusité et soudain avec une hyperpigmentation parallèle.

2° Telle est son histoire cutanée.

a) L'examen des téguments montre :

1° Des plaques mal limitées de Papillomatose hyperpigmentée à maximum central dont la surface *parquetée en mosaïque* est *brune, noirâtre, infiltrée, rugueuse* à reflets ardoisés par endroit évoquant malgré soi la classique comparaison avec « une écorce d'arbre ».

On voit ces placards d'aspect verruqueux formés de petites saillies séparées par des sillons plus profonds principalement à la *nuque*, aux *deux aisselles*, à la *vulve*.

2° Des lésions plus discrètes se voient sur l'abdomen et sur le dos. Ce qui frappe à ce niveau, c'est d'abord l'aspect *crasseux, sale* de la peau, qui trompe même l'employée des bains. Son deuxième caractère est d'être *éléphantiasique et granitée*.

Dans l'ensemble la dermatose prend sur l'abdomen un

aspect diffus de teintes dégradées de la périphérie vers le centre où tranche une ligne médiane plus brune que l'on serait tenté de prendre, au premier abord, pour une cicatrice de laparatomie. Mais la malade n'en a jamais subie et on est obligé de constater que c'est la ligne blanche abdominale qui est devenue une ligne noire. On est frappé aussi par le nombre des verrues molles qui ont augmenté de taille et de pigmentation au cours de la maladie comme nous le savons déjà.

La *poitrine et les seins* sont à peu près entièrement respectés et tranchent par leur teinte plus claire avec les téguments abdominaux qu'ils surplombent.

Au dos sur l'épine dorsale séparant les 2 fosses lombaires, la dermatose forme une bande brune rectangulaire qui arrivée au niveau des omoplates s'épanouit en divergeant revêtant là une *symétrie* presque parfaite. La peau, granitée, présente par endroits des pigmentations linéaires en réseaux et dans d'autres des intervalles non pigmentés.

3° A côté des lésions typiques de la vulve on doit noter une plaque de leucodermie entre la grande et la petite lèvre gauche. Le périnée, la marge de l'anus sont granités et pigmentés d'une façon moins intense que la vulve.

4° Les membres supérieurs et inférieurs sont indemnes si on excepte l'atteinte débutante des plis de flexion, coude et creux poplités, et surtout si l'on note très particulièrement au niveau des doigts l'état éléphantiasique et l'aspect **granité de la peau**;

b) Les phanères, les téguments plantaires et palmaires son intacts ;

c) Les muqueuses sont intactes aussi, mais on retrouve sur la langue la papillomatose caractéristique sans que les

papillomes rosés soient pour cela très abondants et sans que l'abaisse-langue puisse y tracer la classique raie dans les cheveux décrite par M. DARIER ;

3° L'histopathologie vient confirmer le diagnostic clinique de dystrophie papillaire et pigmentaire en montrant une image microscopique analogue à celle que donnerait une coupe histologique de verrue chez un nègre.

Coloration : Hémalin-éosine, petit grossissement (3) :

On est immédiatement frappé par une papillomatose intense ; dans l'étendue de la coupe on compte de 26 à 27 saillies épidermiques. Ces saillies sont régulières. A très peu de choses près, elles ont la même hauteur et sont séparées par des dépressions à peu près de même dimension que les saillies.

L'ensemble représente donc une ligne ondulée régulière.

L'extrémité gauche de la coupe a coupé ces verrucosités perpendiculairement à leur axe vertical.

A ce grossissement on note également une hyperkératose modérée qui est d'ailleurs localisée à certains points seulement de la coupe.

Hyperkératose feuilletée sans phénomène de parakératose.

Enfin, on remarque entre derme et épiderme une limite plus accentuée que normalement : les cellules de la basale sont nettement individualisées par un point brunâtre.

Le derme est pauvre en cellules.

Il semble y avoir une réaction légère du tissu conjonctif. A un grossissement supérieur au 7 on note de la superficie vers la profondeur ; une hyperkératose modérée dans l'ensemble avec un point où elle est plus accusée et on note une image feuilletée avec 5 à 6 trousseaux du *stratum disjunctum*.

Granuleuse nettement visible sans anomalies appréciables.

Pas d'hyperacanthose appréciable : on compte en moyenne 5 à 6 assises cellulaires dans le corps muqueux.

Basale très individualisée. Cellules pigmentées nettement séparées les unes des autres. Ces cellules ne sont pas toutes également chargées de mélanine, certaines sont beaucoup plus pigmentées.

Quelques très rares cellules voisines du corps muqueux, immédiatement sus-jacentes, sont pigmentées beaucoup plus faiblement.

Dans le derme, réaction modérée du conjonctif avec peu d'éléments cellulaires localisés surtout dans le derme superficiel. Infiltrat constitué par des cellules fixes du tissu conjonctif, quelques rares cellules rondes, quelques lymphocytes. Pas d'éléments inflammatoires.

Donc, réaction subaiguë très atténuée du derme sans phénomènes vasculaires appréciables.

Coupes sans coloration : on ne voit que la basale festonnant sur toute l'étendue de la coupe en brun noir.

A l'immersion : grains de pigments formant un piqueté exocellulaire, l'ensemble donne une image vacuolaire, le pigment enserrant une zone incolore.

**B. — Le syndrome abdominal doit être recherché
pour être mis en évidence.**

1^o Quand on interroge la malade, on apprend en effet :

a) Que depuis 4 ou 5 ans, elle n'a plus d'appétit. Son alimentation est légère et nous dit-elle, à base de bouillie. Elle a maigri d'ailleurs de 5 kilogrammes ;

b) Elle ne souffre pas de l'estomac, mais par contre elle

vomit assez fréquemment. Cela la prend par petites crises de 2 à 3 jours auxquelles succèdent huit à quinze jours d'accalmie. Les vomissements sont alimentaires, peu abondants, tardifs. Ils surviennent parfois vers 17 heures dans l'après-midi, mais plus souvent la nuit aux environs de minuit ;

c) La malade n'a jamais remarqué que ses selles fussent noirâtres. Elle n'a jamais vu de sang dans ses selles. D'ailleurs des examens ultérieurs n'ont pu en déceler.

2° La clinique fait prendre corps à l'idée d'une néoplasie gastrique. On palpe à droite de l'ombilic une tumeur épigastrique qui semble avoir des limites assez nettes et une assez grande mobilité. Le toucher rectal est négatif.

3° Le tubage gastrique renforce cette impression en montrant ;

a) à jeun, une stase de 265 cm³ ;

b) et après histamine une anachlorhydrie complète avec présence de sang.

4° La radiologie vient apporter une confirmation décisive.

a) à l'examen radioscopique, on note, un estomac à bas fond très abaissé, à une main au-dessous des crêtes iliaques. Il est hypotonique. La contractilité est normale sauf dans la région de l'antrum du pylore dont l'aspect n'apparaît jamais arrondi ; par contre, le bulbe duodénal s'injecte bien et le transit duodénal ne semble pas gêné sauf au genu inferius ;

b) sur les radiographies en position debout on remarque une irrégularité des contours de l'antrum du pylore dont l'aspect est un peu effilé presque en « pain de sucre » ;

c) les radiographies en série montrent un aspect lacu-

naire de toute la région de l'antre. Il s'agit donc bien là d'un Acanthosis Nigricans avec carcinome gastrique et nous regrettons beaucoup de n'avoir pu obtenir devant les réticences de la malade la conclusion chirurgicale qu'appelait ce diagnostic.

C. — Le reste de l'examen s'avère quasi normal.

1° Les poumons vibrent, sonnent et respirent normalement ;

2° Le cœur bat à un rythme normal. La tension artérielle est à 15-8. Nous sommes donc loin de l'hypotension Addisonienne ;

3° La motilité, la réflexivité, la sensibilité à tous les modes sont normales ;

4° Le foie mesure un peu plus de 5 travers de doigt, mais n'est ni douloureux, ni induré ;

5° La rate n'est ni percutable, ni palpable. Dans l'exploration des aires ganglionnaires on ne trouve que ce petit ganglion cervical droit rattaché par la malade à une affection infantile. Ce ganglion ne semble pas en rapport avec sa néoplasie gastrique ;

6° La malade émet en quantité convenable des urines où le laboratoire ne décèle rien d'anormal ;

7° Quant à sa surdité, les spécialistes consultés nous répondent que « cette hypoacousie bilatérale très accentuée et très ancienne de l'oreille moyenne ne peut être améliorée par un traitement. »

Telle est donc l'observation clinique si typique de ce cas grave d'Acanthosis Nigricans.

Pour essayer d'apporter une contribution à l'étude

de la pathogénie de cette curieuse affection qui, selon le mot d'HOULOSSI BEDHJET « a toujours intéressé les chercheurs » nous avons entrepris une série d'investigations biologiques dont nous rapportons les résultats.

1° Si hématologiquement on a la formule suivante :

Hémoglobine.....	70 %
Globules rouges	3.740.000
Globules blancs	5.100
Lymphocytes.....	7 %
Moyens mononucléaires...	10 %
Monocytes	4 %
Polynucléaires neutrophiles	77 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %

2° Si le Bordet-Wassermann est négatif dans le sang comme sont négatives les explorations rituelles :

Du métabolisme glycémique.....	0,69 par litre
De l'urée sanguine.....	0,40 par litre
Et du cholestérol sanguin	1,72 par litre

3° Le premier fait qui frappe et corrobore l'existence de dysendocrinies dans l'Acanthosis c'est l'augmentation de 28, 57 % du métabolisme basal de cette malade.

4° Le système autonome exploré à son tour montre :

- a) Un réflexe oculo-cardiaque normal ;
- b) Une épreuve à « l'atropine et orthostatisme » de Danielopolu et Carniol montre une prédominance du sympathique.

5° La sédimentation globulaire suivant la méthode

de WESTERGREEN montre au bout d'une heure une chute de 40 mm. ; au bout de 24 heures, une chute de 120 mm.

6° Quant à l'étude du métabolisme soufré, elle nous semble ici particulièrement intéressante.

On sait qu'à la suite de travaux connus sur la cirrhose pigmentaire et la mélanodermie addisonienne M. le professeur LOEPER pense que le mécanisme de la Mélanodermie est le suivant :

Dans un premier stade il y a hémolyse excessive et mise en liberté de la globine corps amino-soufré de l'hémoglobine.

Dans un deuxième stade, le foie et les surrénales ne pourraient ni fixer ni oxyder le soufre produit en excès, d'où processus d'hypermélanogénèse, car il est acquis actuellement que la mélanine est un corps soufré et que le soufre joue un rôle considérable dans les mélanodermies. Cette théorie se relie admirablement à la nouvelle théorie chimique de la mélanogénèse due à l'auteur anglo-saxon ROPSHAW. Cette théorie qui remplace pour beaucoup d'auteur la séduisante théorie de Bruno Bloch fait intervenir au premier chef le rôle d'un corps sulfhydrile : le glutathion.

M. VILLARET et ses collaborateurs nient ce mécanisme car pour eux l'hyperhémolyse n'existe pas (Résistance globulaire normale) et d'autre part, dans les cirrhoses non pigmentaires il existerait des troubles sensiblement analogues du Métabolisme soufré.

Dans une thèse récente que nous avons lu avec un très grand intérêt M. PIGARD de Nancy a appliqué en

1942 la théorie de M. Loeper, aux mélanodermies au cours des anémies ».

Il nous a semblé intéressant d'insister sur la dystrophie pigmentaire de l'Acanthosis et d'étudier plus particulièrement à ce propos.

Les propriétés physiques du sang et le métabolisme du soufre et du glutathion :

a) Dans le cas présent, la résistance globulaire est normale. On ne trouve pas de bilirubine indirecte dans le sang. Le dosage de la bilirubine totale donne le chiffre normal de 6 mgr. Il n'y a pas d'urobiline dans les urines ;

b) Quant à l'étude du métabolisme soufré dans la mélanodermie de l'Acanthosis c'est la première fois à notre connaissance qu'elle est effectuée dans cette affection.

Cette étude a été faite au point de vue technique par M. le Professeur LASSAUSSE et M. FOCRAIN son assistant au Laboratoire de chimie biologique de l'Ecole de Médecine de Nantes.

Après avoir exposé leur technique et les résultats obtenus nous essayerons de tirer les conclusions qui semblent s'imposer.

1^o Technique.

a) Soufre total ;

b) Soufre oxydé ;

a) *Soufre total.* — Dans un ballon en pyrex à large

ouverture on introduit 1 cc. de sérum et 20 cc. d'acide nitrique concentré exempt de sulfates on évapore au bain-marie et on recommence cette opération trois fois.

On reprend les cendres par 7 à 8 cc. d'eau distillée, on s'assure que le pH de la solution obtenue est supérieure à 3 par l'addition d'une goutte de bleu de bromophénol qui doit donner une coloration bleue. Si le liquide est jaune, amener à coloration bleue par addition de soude N/50.

Ajouter 8 cc. d'acétone pure et 2 cc. de liqueur benzidinique du FISKE.

Liqueur de Fiske : 4 gr. de benzidine pulvérisée sont mis en suspension dans 150 cc. d'eau distillée. Ajouter petit à petit et en agitant 50 cc. HClN compléter à 250 cc. Le pH est de 2,8 environ. Laisser reposer 5 minutes filtrer sur verre poreux d'Iéna 10 G 4. Laver le précipité avec 4 fois 2 cc. d'acétone à 90 % en volumes et une dernière fois avec de l'alcool-éther. (Il faut éviter dans ces opérations de laisser le précipité à sec).

Plonger le filtre dans l'eau distillée bouillante et ayant longuement bouilli. Titrer à l'ébullition à l'aide de la soude N/50 en présence de phénolphthaleïne. Soit n cc. le volume versé, la teneur en soufre total par litre de sérum en grammes est de $0,32 \times n$.

b) *Soufre oxyde total*. — Déféquer le sérum par son volume d'une solution d'acide trichloracétique à 20 %.

Dans un ballon pyrex de 50 cc. on introduit 20 cc.

de filtrat trichloracétique, on porte à l'ébullition jusqu'à réduction à 5 cc. Ajouter une goutte de bleu de thymol et tout en continuant de chauffer, ajouter de la soude N/10 jusqu'à teinte rose. Retirer du feu, ajouter deux gouttes de bleu de bromophénol et additionner de soude N/50 jusqu'à virage de l'indicateur. Après refroidissement ajouter 8 cc. d'acétone et continuer comme le dosage du soufre total.

On a le soufre oxydé total en milligrammes de soufre par litre = $32 \times n$.

Cette technique a été publiée par CHATRON dans le *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, tome XIII, mars 1931, page 300.

CHATRON détruit la matière organique par un mélange nitro-perchlorique, son dispositif ne nous a pas donné satisfaction. Dans les conditions où nous l'avons utilisé, nous avons eu des pertes importantes :

Au contraire la destruction par l'acide azotique dans les conditions décrites nous a donné des résultats satisfaisants comme nous avons pu le vérifier sur des solutions titrées.

Voici, les résultats obtenus avec cette méthode.

A) Dans le sang :

1° le dosage du soufre donne :

a) pour le soufre neutre (en S) 2 mgr. 90 pour 100 cc. de sérum.

KOELHER donne comme chiffres normaux 1 mgr. 5 à 3 mgr. de S neutre pour 100 ;

b) pour le soufre oxydé (en S) 1 mgr. 80 pour 100 cc. de sérum.

KOELHER donne comme chiffres normaux 0 mgr. 5 à 3 mgr. de S oxyde ;

2^o Le dosage du Glutathion réduit sur le sang entier donne 0 gr. 360 par litre.

D'après GABBE et NEPVEUX le sang entier contient 0 gr. 156 à 0 gr. 256 BINET et WELLER donnent 170 à 260 mgr.

B) Dans les urines on trouve :

Soufre total (en SO^3) 3 gr. 70 par litre.

Soufre des sulfates (en SO^3) 2 gr. 52.

Soufre des sulfo éthers (en SO^3) 0 gr. 44.

Soufre neutre (en SO^3) 0 gr. 74.

Soit 68 % pour les sulfates,

12 % pour les sulfo éthers,

20 % pour le soufre neutre.

D'après MEUNIER les valeurs normales sont les suivantes :

72 % pour les sulfates,

10 % pour les sulfo éthers,

18 % pour le soufre neutre.

3^o Tels sont les résultats. Nous laissons à d'autres plus compétents que nous dans la matière le soin d'interpréter et de commenter ces chiffres.

Mais si on veut laisser un instant ces résultats bruts

pour se tourner vers les pourcentages et les rapports, obéissant en cela à une des tendances de la biologie contemporaine.

Si on note tout d'abord, dans l'ouvrage « *Le Soufre* » paru au début de l'année 1943 sous la direction de M. LOEPER, ces mots du Professeur Jean VERNE « Le Soufre neutre représente la partie qui échappe à l'évolution complète. Il traduit assez fidèlement l'intensité du métabolisme cellulaire, d'où l'intérêt de sa détermination. »

Si l'on admet avec la majorité des auteurs que le trouble qui a le plus de valeur c'est l'augmentation du soufre neutre dans le sang.

Si l'on veut se rappeler aussi que M. LOEPER et ses collaborateurs donnent pour les pourcentages des différents soufres dans le sang :

20% de soufre neutre

80% de soufre oxydé.

Si l'on se remémore que pour LOEPER, DECOURT, GARCIN et OLIVIER, le rapport du soufre oxydé (i. c. du soufre des corps oxydoréducteurs et spécialement du glutathion) au soufre total est de 80%.

Quelles que soient les modalités des techniques et les légères variantes des chiffres obtenus, ces pourcentages doivent toujours être retrouvés immuables en cas de fonctionnement normal des organes chargés dans l'organisme des métabolismes thiopexiques et thioxydants.

C'est pourquoi, nous pouvons :

1^o devant les pourcentages obtenus dans notre cas :

soit 61,8 % de soufre neutre,
et 38,2 % de soufre oxydé.

2^o Et d'autre part, devant le rapport :

$$\frac{\text{soufre oxydé}}{\text{soufre total}} = 38,4 \%$$

croire à juste titre qu'une si forte augmentation du taux du soufre neutre témoigne d'une perturbation notable de l'oxydation du soufre.

Sans vouloir jusqu'à plus ample informé comparer les troubles du métabolisme soufré de l'Acanthosis nigricans aux troubles que l'on a étudiés dans les grandes mélanodermies de la maladie d'Addison, des cirrhoses pigmentaires et des anémies, nous pouvons néanmoins affirmer l'existence de ces troubles prouvés par les analyses du sang et des urines.

C'est sur cette affirmation qu'il nous faut donc conclure dans cette dystrophie papillaire et pigmentaire. Nous avons en effet laissé délibérément de côté la pathogénie de la papillomatose dont nous parlerons dans la bibliographie clinique.

Nous avons insisté sur le syndrome pigmentaire, car si nous ignorons la cause initiale déterminante, le *primum movens* si obscur et si discuté de cette curieuse affection dont nous avons pu colliger jusqu'à ce jour 244 cas, son mécanisme, sa physiopathologie, la biochimie actuelle dotée de moyens puissants peuvent fort bien l'élucider un jour prochain.

C'est à ce résultat qu'espérons-le, cette observation apportera une modeste contribution.

CONCLUSIONS

1^o L'observation que nous apportons nous semble intéressante, car cliniquement et histologiquement le diagnostic est évident ;

2^o Le syndrome dermatologique est accompagné de signes d'un néoplasme digestif indiscutable, bien que nous n'ayons eu malheureusement la confirmation opératoire ;

3^o Le métabolisme du soufre et du glutathion est perturbé. Le rapport du soufre oxydé sur le soufre total est très diminué.

Le taux du glutathion est augmenté.

Vu : le Président de thèse

M. GOUGEROT.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE TECHNIQUE

- CHATRON. — Microdosage des sulfates. Application au dosage du soufre et des bases totales du sérum. *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, mars 1931, p. 300.
- RAYMOND ALACOQUE. — Contribution à l'étude des variations quantitatives de quelques composants du sérum sanguin au cours de diverses maladies infectieuses. Thèse Pharmacie Lyon, 1942.
- BOIVIN. — *Bulletin Société Chimie biologique*, 1928-1929, II, p. 1331.
- KOELHER. — *Journ. of biol. chem.*, 1928, 78, XII.
- M. J. BROWNUSKI. — Du soufre neutre et oxydé dans le sang. *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1924, p. 352.
- BOUORNIO UDAOUDO, SCHLENUGOUDT et ZONOLDA. — Le soufre inorganique du sang des azotémiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 2, p. 462.
- CHU CHANG FU. — Recherches sur le métabolisme du soufre chez le cobaye. Thèse de Doct. Université (Pharmacie). Lyon, 1939.
- DENIS et M^{lle} REED. — Dosage de quelques composés soufrés du sang. *Jour. of Biol. Chem.*, vol. LXXI, p. 191, 1926 et *J. P. C.*, 1928, t. I, p. 350.
- FLURIN. — Le métabolisme du soufre. *Progrès méd.*, n° 46, du 13 nov. 1926.
- LEULIER et FOUILHOUE. — Méthode de numéralisation pour le dosage du soufre et de l'arsenic. *Bull. Soc. Pharm.*, p. 129, 1931.
- REVOL. — Microdosage du soufre dans le sérum sanguin normal. *C. R. Soc. Biol.*, t. 126, p. 22, 1937.

REVOL et FENAND. — Méthode de numéralisation applicable au dosage benzidinique.

Remarque. — Ayant été dans l'obligation d'abandonner la méthode de numéralisation de CHATRON qui donne des pertes importantes, nous aurions voulu utiliser le dispositif décrit par REVOL et FENAND, mais faute du matériel nécessaire nous avons dû utiliser l'acide nitrique concentré dans les conditions indiquées. Méthode longue et pénible.

BIBLIOGRAPHIE DE L'ACANTHOSIS NIGRICANS

(depuis juillet 1931, date de la parution
de la *Monographie de Moncorps* de Zurich.)

1931

204 cas, plus 3 nouveaux.

1° MONCORPS. — Acanthosis Nigricans in *Handbuch des Haut und geschtskankheiten*. Berlin, t. VIII, *Pièce maîtresse*. Base de Départ.

2° FREUND (de Trieste). — Un cas d'Acanthosis avec apparition d'un carcinome seize ans après (carcinome du sein). In *Revue française de Dermatologie et de Vénérologie*, n° 910, p. 450.

3° MILIAN SAUPHAR et MARCERON, dans la *Revue française de Dermatologie et de Vénérologie*, nos 9-10, p. 480, publient un cas d'Acanthosis avec Epithéliomatose générale des ganglions prévertébraux depuis la masse lombaire jusqu'au creux sus-claviculaire. Il s'agissait d'un cancer pavimenteux probablement à point de départ cutané.

4° LAUREANO SOLLA CASADERREY. — *Actas Dermo sifiliograficas*, 25^e année, n° 3, déc. 1937, p. 140 un cas d'Acanthosis bénin.

5° ANGELO SCARPA. — *Archivio Italiano di Dermatologia Sifilographia e Venereologia*, vol. VII, fasc. 6, déc. 1931, p. 541. Un cas d'Acanthosis Nigricans juvénile, avant l'apparition des altérations cutanées typiques l'enfant avait présenté des troubles gastro-intestinaux et de l'urticaire. Pour l'auteur il s'agit là d'un trouble du système nerveux végétatif occasionné par l'action nocive sur le sympathique des toxines d'origine intestinale.

1932

207 cas, plus 3 cas.

1° HOULOSSI BEHDJET de Stamboul publie :

- a) Dans *Istambul Seririgati* d'abord.
- b) Puis à la *Société française de Dermatologie*, 14 janvier 1932 une remarquable étude « A propos de deux cas d'Acanthosis Nigricans ».

Voici ses conclusions.

- 1° L'Acanthosis Nigricans bénin constitue la majorité par rapport à la forme maligne; du point de vue de leurs symptômes cutanés il ne peut être fixé de limites nettes. Il n'y a pas de différences pathologiques entre elles.
 - 2° Que l'Acanthosis se trouve ou non accompagné d'autres maladies, d'autres symptômes ou syndromes, on trouve dans la majorité des cas des dysendocrinies spécialement pour les glandes génitales, thyroïde et hypophyse.
 - 3° Dans les formes malignes est-ce la carcinose qui donne lieu à des troubles endocrino-sympathiques ou bien les glandes endocrines sous l'influence d'une cause quelconque préparent-elles le terrain à la carcinose ? La chose est à étudier.
- 2° LAGUNOWSKI, dans *Przegląd Dermatologiczny de Varsovie*, n° 3, sept. 1932, p. 365, publie un cas d'Acanthosis bénin juvénile chez une dysménorrhéique.
- 3° KONIGSTEIN, dans *Weiner Klinische Wochenschrift*, déc. 1932, publie un cas d'Acanthosis Nigricans avec adiposité chez une jeune fille.

- 4° GOUGEROT et BLUM, le 11 février 1932, à la *Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie* présentent un cas d'Acanthosis Nigricans localisé à une seule aisselle.

1933

212, plus 7 cas.

- 1° JORDAN W. SCHAMSDINI et B. DOBROW publient dans les *Archiv für Dermatologie und Syphilis de Berlin*, vol. CLXVII, cah. 2, p. 320, trois cas d'Acanthosis Nigricans dont deux s'accompagnaient de carcinomes et de troubles endocriniens.

- 2° MAZZANTI, dans *Il Dermosifiligrapho de Turin*, 8^e année, n° 9, sept. 1933, publie un cas avec carcinome gastrique et conclue en ces termes : Très probablement la néoplasie gastrique rencontrée n'a aucune importance directe sur la dermatose mais représente un autre aspect du phénomène prolifératif désordonné provoqué par la dysendocrinie, lequel tandis que du côté de la peau il est resté dans les limites d'un processus hyperdisplasique sur la muqueuse gastrique il a fini par assumer les caractères d'une Néoplasie maligne.

Ce serait là d'ailleurs l'opinion de beaucoup d'auteurs italiens qui pensent que la dermatose précède le cancer.

- 3° HELLERSTRÖM, dans les *Acta Dermato Venereologica de Stockholm*, t. XIV, n° 1, juin 1933, rapporte un cas d'Acanthosis avec régression des lésions cutanées après castration. Ce cas est très intéressant, car il s'agit du cas congénital de MIESCHER publié en 1921 in *Dermatologische Woch.* Le malade souffre en outre d'un diabète grave d'origine endocrinienne et d'une pachydermie vorticellée du cuir chevelu.

- 4° HENRY et BORY le 15 juin 1933 présente à la *Société française de Dermatologie et de Vénérologie* les résultats de leur expérimentation sur l'Acanthose pigmentaire marginée du chien maladie voisine de l'Acanthosis Nigricans de l'homme.

- 5° HALTY DELGADO et VOLPE, dans la *Revue sud-américaine de Médecine et de Chirurgie* du 3 mars 1943, p. 189,

t. IV, publient un cas d'Acanthosis Nigricans avec tumeur abdominale chez une fillette.

- 6° HISSARD, devant la *Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie* le 6 avril 1933 puis le 14 décembre 1933 présente 2 cas d'Acanthosis Nigricans avec cancers survenant sur des ulcères d'estomac.

1934

219, plus 17.

- 1° SCHLAMMADINGER, dans *Dermatologische Wochenschrift* (Leipzig), t. 99, n° 39, 29 sept. 1934, p. 1257, publie un cas de Leiomyosarcome de la peau associé à l'Acanthosis Nigricans.
- 2° BERNHARDT, de Varsovie, in *Medycyna*, n° 19, 7 oct. 1934, p. 665, à propos de la forme bénigne de l'Acanthosis publie 11 cas de ce qu'il appelle des « formes frustes ».
- 3° BODENSTEIN, in *Dermatologische Wochenschrift Leipzig*, t. 99, n° 52, 29 déc. 1934, p. 1670, apporte une Contribution à l'étiologie et à la clinique de l'Acanthosis Nigricans avec 1 cas où les glandes surrénales sont atteintes.
- 4° HOULOSSI BEHDJET publie un troisième cas d'Acanthosis dans *Deri Hastali Klari ve Freugi Blinigi Arsivi Stamboul*, nos 4-5, p. 363 et 367, 1934.
- 5° Robert BERNHARDT fait paraître dans les *Archiv für Dermatologie und Syphilis Berlin*, vol. 170, cah. 5, p. 533, 1934, 1 cas d'Acanthosis Nigricans begigna.
- 6° K. D'AMDBLE, le 16 nov. 1934, in *Deutch Medizinische Wochenschrift Leipzig*, t. 60, n° 46, publie 1 cas d'Acanthosis Nigricans avec cancer gastrique.
- 7° Enfin le 13 déc. 1934, M. MILIAN présente à la *Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie* un cas d'Acanthosis Nigricans avec un cancer utérin.

1935

235, plus 2.

- 1° M. MILIAN avec MM. PÉRIN et BABALIAN présente 1 cas d'Acanthosis avec une magnifique iconographie d'a-

bord : à la *Société médicale des Hôpitaux de Paris* à la séance du 29 mars 1935 puis dans la *Revue française de Dermatologie et Vénérologie*, sept. 1935, année II, nos 9-10, p. 423-460.

C'est à propos de cette observation qu'il expose sa conception si particulière de l'Acanthosis qui lui paraît relever, non d'un trouble trophique acanthosique et pigmentaire de la peau sous la dépendance d'une altération du sympathique abdominal par un cancer abdominal, mais de la confluence de papillomes analogues aux condylomes acuminés vénériens. On admet actuellement, dit-il, l'origine infectieuse des verrues et des végétations que l'agent infectieux soit un spirochète ou un virus filtrant. L'Acanthosis Nigricans lui paraît donc tout comme elle relever de cet « Acanthome infectieux ».

- 2° R. THOMAC, in *Dermatologische Wochenschrift Berlin*, t. 101, n° 35, 31 août 1935, p. 1058, apporte une contribution à la clinique de l'Acanthosis Nigricans avec 1 cas présentant une tumeur de la branche montante et de la branche horizontale de l'arcade pubienne droite. Il s'agissait probablement d'une tumeur métastatique à point de départ inconnu.

1936

237, plus 2.

- 1° DUCUING, dans l'*Association française du Cancer* du 21 déc. 1936, apporte des documents pour l'étude de l'Acanthosis Nigricans.
- 2° Aug. MATRAS publie dans les *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, t. 174, cah. I, 8 avril 1936, p. 12-16, un cas d'Acanthosis Nigricans après cancer mammaire et irradiations aux Rayons X.
- 3° Enfin, c'est en 1936 que MM. GOUGEROT et CARTEAUD écrivent l'article Acanthosis Nigricans dans la *Nouvelle pratique dermatologique*. Ils insistent sur le diagnostic avec la papillomatose papuleuse confluente et réticulée qui porte leur nom.

1937

239, plus 4.

1° TOURAINE et RENAUD présentent à la *Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie* un Acanthosis Nigricans avec vitiligo superposé chez une ancienne syphilitique.

2° R. BALINA, A. BRACARAS et A. KAMIUSKY, dans la *Revista Argentina de Dermato-sifilologia*, t. 21, troisième partie, 1937, p. 426, présentent un cas d'Acanthosis sans signes de néoplasie viscérale mais avec sur le thorax des plaques analogues à du pityriasis versicolor.

3° F. KOCH publie le 9 oct. 1937 in *Dermatologische Wochenschrift*, p. 105, n° 41, p. 1325, un Acanthosis Nigricans isolé du mammelon.

4° JIMEREZ RIVERO, dans son livre *Dermato-Syphiligraphie vénézuélienne Editorial Elite Caracas*, 1936, publie le 1^{er} cas d'Acanthosis Nigricans au Vénézuéla avec un syndrome endocrinien manifeste.

1938

1° TCZANK SIDI et TARDIEU présente à la *Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie* un cas d'Acanthosis Nigricans et sclérome avec influence remarquable du traitement bismuthique, 10 nov. 1938.

2° Sous le titre « *Autohémothérapie de l'Acanthosis Rubra lichénoïde* », RISI décrit dans *Dermatologische Wochenschrift*, t. 107, n° 39, 24 sept. 1938, p. 1142, un « Complexe symptomatique » ressemblant d'une part à l'Acanthosis Nigricans et d'autre part au Lichen Plan.

1939

Néant..

1940

Néant..

1941

Néant..

1942

A la séance du 30 janvier 1942 de la Filiale lyonnaise de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie.

MM. GATÉ, DEVIS, DUVERNE et BALLIVET présentent une dystrophie papillaire et pigmentaire à type d'Acanthosis Nigricans au cours d'une polynévrite à évolution ascendante du type Landry accompagné d'une anémie aplastique bien qu'on n'ait pu en découvrir la cause, les auteurs pensant à une intoxication.

